



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Mestrado Integrado em Medicina

Clínica Universitária de Pediatria

6º Ano 2015/2016

Tese de mestrado

**Principais Alterações Hematológicas Não
Oncológicas Relacionadas com a Infecção pelo Vírus
da Imunodeficiência Humana em Idade Pediátrica**

Aluno: Nuno Guilherme Martins Mendes Raimundo

Orientadora: Dra. Filipa Prata

Lisboa 2016

RESUMO

A associação entre o vírus da imunodeficiência humana (VIH) e várias alterações hematológicas é conhecida quase desde o princípio da epidemia do VIH. Desde então, este grupo de comorbilidades tem sido um fardo extra na gestão destes doentes, colocando problemas quer de diagnóstico quer de tratamento. Em pediatria, o advento da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) e o consequente declínio da transmissão mãe-filho do vírus para números negligenciáveis nos países desenvolvidos, teve como efeito adverso a redução da investigação sobre o VIH em idade pediátrica e consequentemente na investigação sobre as alterações hematológicas associadas. No entanto, estas ainda constituem um problema, com um número elevado de crianças afetadas em países não desenvolvidos e um número ainda significativo nos países desenvolvidos, com novos casos a serem introduzidos por populações migrantes numa sociedade globalizada. Este trabalho faz uma revisão sucinta da epidemiologia, etiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e terapêutica das mais comuns alterações hematológicas não oncológicas encontradas em crianças infetadas com o VIH. A partir desta revisão podemos inferir que a melhor gestão destas alterações passa pelo bom controlo da infeção VIH e sempre que possível, por terapêuticas dirigidas à etiologia.

ABSTRACT

The association between the Human Immunodeficiency Virus (HIV) and several hematological disorders was recognized almost since the beginning of the global HIV epidemic. Since then, this disorders have been an extra burden in the management of the disease, creating diagnostic and treatment problems. In children, the advent of highly active antiretroviral treatment (HAART) and the consequent decrease of mother to child transmission to negligible numbers in developed countries led to the reduction of current investigation in pediatric HIV disease and consequently, on the hematological disorders associated. Nonetheless, they still remain an important issue, with a very large pediatric population affected in undeveloped countries and a still significant number in developed countries, with new cases brought in by migrant populations in a globalized society. This work is a brief review of the epidemiology, etiology, clinical manifestations, diagnosis, and therapy of common non-oncologic hematological disorders encountered in children with HIV infection. From this review it can be inferred that the control of the HIV infection is essential to the management of this disorders along with an etiologic driven treatment.

ÍNDICE

RESUMO	2
ABSTRACT.....	2
INTRODUÇÃO	4
METODOLOGIA:	4
EPIDEMIOLOGIA	5
TROMBOCITOPENIA E OUTRAS COAGULOPATIAS ASSOCIADAS AO VIH 7	
TROMBOCITOPENIA	7
Introdução e etiologia	7
Apresentação clínica e tratamento	8
OUTRAS ALTERAÇÕES DA COAGULAÇÃO	10
ANEMIA.....	11
Introdução, etiologia e diagnóstico.....	11
Apresentação Clínica e Tratamento	13
LEUCOPENIA E NEUTROPENIA	14
NEUTROPENIA.....	15
Introdução e etiologia	15
Apresentação Clínica e Tratamento	16
CONCLUSÃO	18
AGRADECIMENTOS	19
BIBLIOGRAFIA	20
ANEXOS	23
Anexo 1 – Classificação da Imunodeficiência associada ao VIH	23
Anexo 2 - Contagem normal de leucócitos	24

INTRODUÇÃO

Este trabalho de revisão tem por objetivo básico agrupar e sistematizar a informação atualizada sobre as alterações hematológicas não oncológicas clinicamente mais relevantes associadas ao VIH em idade pediátrica.

Devido à extensão da matéria abordada e aos limites estabelecidos para esta tese de mestrado, esta não tem por objetivo ser exaustiva, mas sim sintética e prática, pretendendo constituir uma base de conhecimento teórico, epidemiológico e etiológico, a que se juntam princípios de atuação clínica a nível diagnóstico e terapêutico.

METODOLOGIA:

Em termos metodológicos, uma vez definido o tema de estudo, em conjunto com a Docente Orientadora desta dissertação, deu-se início ao processo de levantamento bibliográfico.

Numa primeira fase este trabalho consistiu na pesquisa e leitura de referências bibliográficas com vista a sustentar a sua argumentação.

Com a utilização de um variado conjunto de fontes pretendeu-se efetuar uma reflexão fundamentada com uma base o mais ampla possível.

Apesar de ter sido dada preferência à pesquisa bibliográfica em bases de dados *online* com informação recente e atualizada foram também consultadas outras fontes *online* e diversos livros da especialidade.

A pesquisa de artigos científicos referentes ao tema em estudo foi realizada através das bases de dados *online* Pubmed e Scielo, com a seguinte chave de pesquisa:

hiv children OR hiv pediatric OR hiv paediatric OR hiv child OR aids children OR aids pediatric OR aids child OR aids paediatric OR human immunodeficiency virus children OR human immunodeficiency virus child OR human immunodeficiency virus paediatric OR human immunodeficiency virus pediatric) AND (hematology OR hematological OR haematological OR haematology OR hematologic OR haematologic OR anemia OR thrombocytopenia OR neutropenia OR neutropaenia OR leukopenia OR leukocytopenia OR lymphopenia OR lymphocytopenia OR granulocytopenia OR coagulopathy OR coagulopathies OR coagulation OR lupic anticoagulant OR anticardiolipin OR antiphospholipid OR hemolytic uremic syndrome OR protein C deficiency OR protein S deficiency OR Thrombotic microangiopathy

Esta chave de pesquisa representa a interseção das diversas alterações hematológicas possíveis com a infeção VIH em pediatria.

Foram lidos os *abstracts* de mais de 3000 artigos devolvidos pelas pesquisas e eliminados os que não se referiam aos temas em análise dos artigos mais recentes para os mais antigos. Foram excluídos artigos que não se encontrassem em Português, Espanhol, Francês ou Inglês. Uma vez feita esta seleção procedeu-se à leitura dos artigos disponíveis.

Foram também feitas pesquisas temáticas específicas nas referidas bases de dados e em *websites* de informação científica e referência médica como o *UpToDate* ou o *Medscape* ou ainda em motores de busca gerais da web como o *Google*, nas áreas em que os resultados da pesquisa geral tenham sido por mim considerados insuficientes.

Foi ainda efetuada a leitura das bibliografias relevantes dos artigos lidos, o que permitiu encontrar outros artigos com informação pertinente.

Esta pesquisa foi diversas vezes repetida, a última das quais a 15/04/2016, de forma a manter atualizada a informação disponível durante a realização deste trabalho.

Grande parte desta pesquisa foi realizada na Biblioteca e Centro de Documentação e Informação da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL).

A bibliografia deste trabalho foi organizada com recurso ao programa *EndNote* o qual consiste num *software* informático que permite guardar, organizar e usar referências bibliográficas na criação de documentos. Este programa permite ainda inserir citações no editor de texto *Word* e criar automaticamente uma bibliografia no final do documento.

EPIDEMIOLOGIA

As alterações hematológicas associadas ao VIH em idade pediátrica foram analisadas em múltiplos estudos epidemiológicos, quer específicos para uma alteração, quer para o conjunto destas alterações.

Devido à extrema diversidade de variáveis no desenho dos estudos (número de doentes, fatores de exclusão/inclusão, diversidade étnica, populações tratadas com TARc ou *naïves*, limites escolhidos para as alterações, entre outros) torna-se quase impossível fazer uma consolidação estatística dos resultados em exercícios de revisão, com exceção da anemia que concentra grande parte dos estudos epidemiológicos realizados e apesar disso, com amplas limitações[1].

Podemos, no entanto, a partir deste corpo de conhecimento tirar algumas conclusões e criar algumas balizas de valores epidemiológicos.

Em termos de incidência e prevalência, a anemia é a mais comum de todas as alterações hematológicas, com um intervalo de prevalência de 22 a 94% e de incidência ao longo da doença entre 73 e 100%[1].

Quanto à gravidade da anemia, cerca de dois terços podem ser classificadas de ligeiras, quase um terço de moderadas e entre 1 a 10% de graves[2-6].

Existe ainda uma correlação entre a anemia e a progressão da doença, com os valores de incidência e prevalência da anemia e também a percentagem de anemia moderada e grave a refletir esta progressão[1, 6].

No que se refere à trombocitopenia, esta possui uma prevalência em populações pediátricas entre 5 e 20%[7-10] e uma incidência cumulativa ao longo da doença de 27%[7].

Contrariamente ao que é referido para a população adulta não foi provado em estudos pediátricos o aumento da incidência e gravidade da trombocitopenia com a progressão da doença, mantendo-se esta no entanto, como um fator independente de prognóstico negativo[7, 8].

A leucopenia, definida como contagens de leucócitos inferiores a 3000 cél/ μ l, possui em seropositivos não tratados uma incidência cumulativa de 26 a 38% em idade pediátrica[11, 12]. Para adultos com doença clínica, estes valores sobem para 57 a 76%[11] refletindo a progressiva falência do sistema imunitário.

Dentro das citopenias individuais da linha branca, é clínica e epidemiologicamente muito relevante a neutropenia/granulocitopenia com valores de prevalência de 6,5%[9] e de incidência ao longo da doença de 41 a 43%[11, 13] com uma marcada associação com a progressão da doença.

A linfopenia em termos quantitativos têm uma prevalência de cerca de 22%[14]. Tem também, como seria de esperar, uma forte associação com a progressão da doença já que são os linfócitos CD4⁺ e CD8⁺ os principais alvos do vírus.

De âmbito epidemiológico e a serem referidas quando pertinente, foram ainda estudadas as associações positivas e negativas entre alterações hematológicas com outras variáveis epidemiológicas, de que são exemplos as relações da anemia com défices nutricionais[3, 15-17] ou as diversas alterações hematológicas relacionadas com a TARc[9, 18-22] nomeadamente em regimes que incluem a zidovudina.

TROMBOCITOPENIA E OUTRAS COAGULOPATIAS ASSOCIADAS AO VIH

TROMBOCITOPENIA

Introdução e etiologia

No quadro da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), a trombocitopenia, devido à sua importância clínica e elevada prevalência foi descrita desde os primórdios do estudo do VIH[23]. Em idade pediátrica esta associação é particularmente importante, podendo mesmo ser a primeira manifestação da doença[8].

A etiologia da trombocitopenia associada a infecção por VIH é variada e multifatorial, com predominância de fatores diversos dependendo do estadio da doença, do tempo de infecção, da idade do doente, da presença ou ausência de tratamento com antirretrovirais (ARV) ou da existência de infeções concomitantes.

Como principais conjuntos de fatores temos os que são relacionados com a destruição periférica imuno-mediada induzida pelo VIH; fatores qualitativos das plaquetas que alteram a sua semivida; fatores quantitativos relacionados com a diminuição da produção destas na medula óssea; a presença de coinfeções, principalmente por vírus hepatotrópicos e também fatores iatrogénicos devido ao uso de medicamentos potencialmente mielossupressores[14, 24].

Na idade pediátrica todos os fatores acima citados podem estar presentes, mas possuem especial relevância os fenómenos de autoimunidade que se desencadeiam após a primo-infecção, sendo a trombocitopenia não raras vezes a primeira manifestação da infecção com um pico de incidência nesta fase inicial. É conhecida a reação cruzada entre anticorpos direcionados para gp120 do VIH e aos recetores gpIIIa das plaquetas, sendo as plaquetas ligadas a estes anticorpos alvo de destruição esplénica[24].

Os fatores qualitativos e quantitativos acima referidos estão implicados num segundo pico de incidência de trombocitopenia e relacionados com estadios mais avançados da doença. Assim, estes mecanismos têm uma relação mais estreita com a carga viral, pois o VIH infecta diretamente o megacariócito por via dos recetores CD4 e CXCR4, causando alterações quantitativas e qualitativas com repercussão na produção plaquetária[24].

O aumento da incidência de coinfeções com vírus hepatotrópicos como o *Vírus da hepatite B* (VHB) ou o *Vírus da Hepatite C* (VHC) pode ser responsável pelo declínio da produção plaquetária ao afetar a produção de trombopoietina a nível hepático.

Outro fator a ter em conta em qualquer fase da infecção são as reações adversas aos medicamentos, especialmente aos antirretrovirais. Se por um lado os ARVs são

fundamentais no controlo da infeção e como tal na normalização dos valores plaquetários, por outro lado são eles próprios potenciais indutores de agravamento ou aparecimento da trombocitopenia.

Apresentação clínica e tratamento

As trombocitopenias ligeiras ou moderadas são normalmente silenciosas, sendo achados fortuitos nas avaliações periódicas destes doentes. Já as trombocitopenias mais graves são acompanhadas dos sintomas clássicos: purpura (equimoses fáceis e generalizadas), petéquias (pontos hemorrágicos na pele), aumento da duração de hemorragias em cortes superficiais, hemorragias espontâneas das mucosas, epistáxis, hematúria, rectorragias ou hematoquésias, esplenomegalia, icterícia, fadiga, etc.

Em crianças previamente saudáveis, o diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática ou trombocitopenia primária imune (TPI), na ausência de outras causas de trombocitopenia, torna mandatória a exclusão de infeção pelo VIH, pois pode ser a apresentação inicial da seroinfeção[25].

Outra apresentação clínica possível nestes doentes é sob a forma de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) secundária, em que para além dos sintomas relacionados com a trombocitopenia (purpura, hemorragias, etc), temos também anemia por rutura dos glóbulos vermelhos na microcirculação (anemia hemolítica microangiopática), podendo levar a icterícia e a presença de esquizócitos no esfregaço de sangue periférico e também a formação de trombos na microcirculação, com comprometimento de diversos órgãos como o cérebro, rins (síndrome hemolítico urémico – SHU) ou o coração[26].

Quanto ao tratamento da trombocitopenia, este depende da gravidade, do tipo de apresentação, do estadiamento da doença de base, da concomitância de tratamentos entre outros.

A contagem de plaquetas é secundária na decisão do tratamento da trombocitopenia devendo este estar subordinado à sintomatologia. Mesmo em casos com contagens de plaquetas inferiores $20000/mm^3$, não há vantagens na introdução de tratamento, devendo-se sempre aguardar pela evolução clínica[24, 27].

Assim sendo, em casos assintomáticos ou mesmo com hemorragias espontâneas ligeiras (mucosa oral, petéquias), apenas o acompanhamento mais apertado do doente é preconizado, apenas havendo necessidade de intervenção em caso de agravamento.

Já em trombocitopenias mais graves, o tratamento regra geral acompanha as normas para casos semelhantes não relacionados com o VIH, mas sempre em sintonia com o tratamento e estadió da doença de base. Assim em doentes que não estejam a fazer antirretrovirais devemos sempre ponderar a sua introdução mesmo como tratamento de primeira linha para a trombocitopenia[13]. Caso já esteja instituída esta terapia, devemos analisar a possibilidade de interações ou efeitos adversos destes como causa da trombocitopenia ou a existência de coinfeções ou de infeções oportunistas. Devemos então dirigir o tratamento segundo a etiologia predominante da trombocitopenia no doente, o que implica um estudo aturado.

Na ausência de terapêutica dirigida ou quando predominam as características de TPI, o tratamento de primeira linha deve ser a imunoglobulina intravenosa (IVIG) em doses que podem variar entre 0,5g/kg e 2g/kg em bólus ou ao longo de dois a cinco dias[28]. Em alternativa podemos optar por uma terapia de curta duração com corticosteroides como a prednisona (1 a 2 mg/kg/d)[24, 28]. Em caso de necessidade de elevação mais rápida dos níveis plaquetários a terapêutica com IVIG deve ser a escolhida por ter uma atuação mais rápida [27]. Ainda em primeira linha podemos utilizar uma dose única de anti-D (75 µg/kg/d)[24] em crianças RH+ não esplenetomizadas. No entanto este tratamento é contra indicado em caso de anemias hemorrágicas ou hemolíticas autoimunes[27].

Em casos refratários à terapêutica de primeira linha e em trombocitopenias crónicas, podemos usar a dexametasona em altas doses ou iniciar rituximab[27].

Em pacientes com hemorragias significativas e persistentes, refratárias ao tratamento médico, em trombocitopenias persistentes ou crónicas podemos considerar outras intervenções como a esplenectomia. A não ser em situações de risco iminente, devemos esperar pelo menos 12 meses em terapêutica convencional antes de a utilizar.

Nos casos em que a apresentação clínica se coadune com uma PTT[26, 29], a plasmaferese diária permitiu reduzir a mortalidade de mais de 90% para valores entre os 10 e 20% na população geral. Esta terapêutica deve ser acompanhada de corticoterapia endovenosa (metilprednisolona) ou oral (prednisolona) e suplemento de ácido fólico. Em caso de envolvimento cardíaco ou neurológico deve-se introduzir também o rituximab. Após serem atingidos valores plaquetários superiores a $50000/mm^3$ deve ser iniciada terapêutica antitrombótica (heparina de baixo peso molecular e aspirina)[26, 29].

Em situações em que a trombocitopenia tem por origem a diminuição da produção plaquetária, podemos considerar a introdução de fatores de crescimento (trombopoietina recombinante humana), nunca esquecendo que devemos tentar sempre identificar a

etiologia desta falência, como nos casos em que há coinfeção com vírus hepatotrópicos que podem ser responsáveis pela diminuição dos níveis de produção hepáticos de trombopoietina.

Em casos graves e duma forma cada vez mais restrita podemos ponderar o uso de concentrados plaquetários, para repor rapidamente os valores, lembrando no entanto sempre o potencial risco e a natureza paliativa e de curta duração deste procedimento.

OUTRAS ALTERAÇÕES DA COAGULAÇÃO

Para além da trombocitopenia, o VIH está associado a outras alterações da coagulação. Estatisticamente, o risco de desenvolvimento de eventos trombóticos como acidentes vasculares cerebrais, tromboembolismo pulmonar, tromboembolismo venoso, coagulação intravascular disseminada entre outros é superior nos doentes com infeção VIH em relação à população geral[30]. Podemos então inferir a existência de um estado protrombótico associado à infeção.

Este estado protrombótico pode ser consubstanciado, nestes doentes, em situações como a síndrome anti-fosfolipídico, com anti-coagulante lúpico (AL) e/ou anticorpos anti cardiolipina (aCL) em circulação, défices como os das proteínas S e C, do cofactor II da heparina ou de anti-trombina[30, 31] e em eventos como a já descrita PTT e outras microangiopatias trombóticas secundárias, como o Síndrome Hemolítico Urémico (SHU).

Em relação à síndrome anti-fosfolipídico, a sua apresentação clássica parece ausente na infeção pelo VIH, não se constatando uma relação estreita entre a presença de ALs e aCLs em circulação e o aumento do risco de eventos trombóticos[13].

Também o défice de proteína S, que se julgava presente em cerca de 75% dos doentes com VIH, tem efetivamente uma expressão muito mais baixa, sendo estes resultados um provável artifício da técnica utilizada[31].

Paralelamente, temos também um risco aumentado de hemorragia, com uma prevalência aumentada de várias deficiências quantitativas e qualitativas quer das plaquetas como já discutido, quer de diversos fatores da coagulação.

Efetivamente a infeção pelo VIH parece promover um estado de desregulação da hemostase, sendo exemplo máximo desta desregulação a PTT, complicação hemorrágico-trombótica de elevada mortalidade.

O tratamento de todas estas situações deve ser sempre dirigido ao problema específico identificado, daí a importância fundamental de uma boa investigação da qual deve fazer parte a história clínica, o exame objetivo e o estudo da coagulação[13].

Temos de ter no entanto a noção de que, tal como em outras alterações hematológicas associadas ao VIH, o resultado final é muitas vezes pouco claro, com a presença de muitos fatores interrelacionados e por vezes contraditórios. O controlo da doença base deve ser sempre uma prioridade, pois a maioria das complicações estão correlacionadas com a progressão da doença.

ANEMIA

Introdução, etiologia e diagnóstico

A anemia, a mais prevalente de todas as alterações hematológicas associadas ao VIH, possui em idade pediátrica uma enorme relevância, com implicações a nível do diagnóstico, prognóstico e terapêutica da infeção pelo VIH.

A presença e gravidade da anemia é considerada um fator independente de prognóstico da infeção pelo VIH, estando associada tanto com a progressão da doença, como a uma maior morbilidade e mortalidade, sem, no entanto, ser possível provar uma associação de causalidade[1].

A importância da identificação e o tratamento adequado de anemia com causa reversível torna-se assim uma prioridade nestes doentes, com implicações diretas na sua evolução clínica.

A nível etiológico, a anemia apresenta uma diferente predominância de fatores interrelacionados dos quais se salientam: efeitos secundários de diversas terapêuticas medicamentosas (zidovudina, ganciclovir, trimetoprim-sulfametoxazol), diminuição dos níveis de eritropoietina e resposta diminuída à eritropoietina, mielossupressão por desregulação da produção de citocinas na medula óssea, infeções concomitantes ao VIH como as *micobactérias do complexo avium (MAC)* ou o *parvovírus B19*, neoplasias de foro hematológico, autoimunidade, fatores nutricionais (deficiências em ferro, folatos e vitamina B12)[32].

De referir que, numericamente, são mais comuns as anemias em que há uma preponderância de fatores que afetam a produção eritrocitária, em comparação com fatores que diminuem a semivida dos glóbulos vermelhos.

Não devemos também excluir a presença de anemia hemorrágica, muitas vezes de origem gastrointestinal por comorbilidades infecciosas, como a colite a *citomegalovírus* e não infecciosas como o linfoma não-Hodgkin ou Sarcoma de Kaposi[33]

Podemos também fazer a separação entre fatores diretamente relacionados com o VIH e fatores não relacionados, que podem estar presentes em indivíduos infetados alguns dos quais com prevalência aumentada em relação a população geral, como as já referidas deficiências nutricionais ou as neoplasias de foro hematológico[34].

A abordagem da anemia deve ser feita de forma sistemática: uma boa história clínica, exame objetivo, exames laboratoriais de base, outros exames complementares dirigidos a suspeitas diagnósticas.

O estudo destes doentes deve sempre incluir: hemograma e esfregaço de sangue periférico; bilirrubina sérica, lactato desidrogenase (LDH), níveis de haptoglobina e teste de antiglobulina directa (TAD); níveis séricos de Vitamina B12 e folatos; ferro, transferrina e ferritina séricos[35].

Devemos também procurar sempre evidência de hemorragia, nomeadamente gastrointestinal (sangue oculto nas fezes, outros exames clinicamente relevantes)[33]

Em anemias inexplicadas ou refratárias em que o estudo anterior não foi conclusivo devemos também obter os níveis de eritropoietina e realizar biopsia da medula óssea[35]. As características hematológicas no hemograma usando a divisão clássica das anemias segundo o Volume Globular Médio (VGM) em microcítica, normocítica e macrocítica, permite abordar a anemia de uma forma orientada. Se a esta divisão, juntarmos a contagem de reticulócitos, os níveis séricos de ferro e outros marcadores do metabolismo deste, podemos separar a sua etiologia em grandes grupos. A interpretação dos resultados é no entanto mais complexa na anemia associada ao VIH, devido à sua etiologia diversa e multifatorial.

Como exemplo desta abordagem, temos as recomendações do *AIDS Institute do New York State Department of Health*[13]. Assim, no caso de uma anemia microcítica, o estudo deve incluir avaliação nutricional, revisão de sistemas (com especial relevo o gastrointestinal), o estudo do ferro, ferro sérico, capacidade total de fixação do ferro (CTFF), saturação da transferrina e ferritina sérica. Se necessário, em casos suspeitos, deve ser efectuada electroforese da hemoglobina com quantificação de hemoglobina A2 e F. As principais causas de anemia microcítica são anemia de doença crónica com níveis baixos de ferro e/ou deficiência de ferro, sendo estas difíceis de distinguir devido ao elevado número de doentes VIH com níveis de ferro sérico baixos, associados a elevada

prevalência de comorbilidades infecciosas do trato intestinal que podem interferir com a absorção deste. Outras causas importantes são a talassemia e a toxicidade por chumbo.

As anemias normocíticas podem ser divididas em dois grandes grupos: anemias hemolíticas e anemias hipoplásicas.

Nas anemias hemolíticas temos como causas principais, a Purpura Trombótica Trombocitopénica, reações medicamentosas (de que são exemplo o trimetoprim/sulfametoxazol e a dapsona), a autoimunidade e o hiperesplenismo.

Devemos suspeitar de anemia hemolítica na presença de sinais de hemólise como icterícia e esplenomegalia em conjunto com reticulocitose, haptoglobina sérica baixa, microesferocitose, hiperbilirrubinemia indireta ou hiperplasia eritroide da medula óssea.

Já as anemias hipoplásicas têm por principais causas a anemia de doença crónica e comorbilidades infecciosas como o *parvovirus B19* ou *micobactérias do complexo avium*.

Na anemia de doença crónica, principal causa de anemia normocítica, temos uma baixa resposta à eritropoietina concomitante a uma diminuição da produção desta em resposta à anemia – ausência de reticulocitose.

Em casos de anemia hipoplásica acompanhada de febre, perda de peso ou sintomatologia de novo devemos excluir infeções oportunistas.

Fármacos como a anfotericina, trimetoprim/sulfametoxazol, zidovudina ou o ganciclovir podem suprimir a produção de eritropoietina causando anemia normocítica.

As anemias macrocíticas no contexto do VIH são maioritariamente causadas por efeitos adversos medicamentosos (incluindo ARVs). O diagnóstico de outras possíveis causas deve incluir o estudo da função hepática, da função tiroidea, vitamina B12 e folatos e da medula óssea.

Apresentação Clínica e Tratamento

Na criança, e não esquecendo que boa parte das anemias são assintomáticas, o espectro clínico de sinais e sintomas desta podem incluir: palidez, icterícia, extremidades frias, fadiga, irritabilidade, falta de concentração, dores de cabeça, tonturas, taquicardia entre outros[36]. A sintomatologia depende tanto do grau da anemia, como do tempo de instalação da mesma.

Os princípios do tratamento da anemia passam sempre pelo equilíbrio entre os riscos e benefícios das diversas intervenções necessárias nestes doentes, cujos efeitos adversos podem descompensá-los a outros níveis.

Dada a clara associação entre o estadió da doença e a prevalência e gravidade da anemia, devemos sempre proceder a otimização do controle da infecção pelo VIH de forma a se obter a supressão viral.

Devemos também sempre que possível dirigir o tratamento à causa específica da anemia:

- Suplementação de ferro (6mg/kg/dia por 3 meses), folatos (1mg/dia) ou vitamina B12 (100ug intra muscular mensal) nas anemias com componente nutricional;

- Profilaxia e/ou tratamento de infecções oportunistas como o *parvovírus B19* ou *micobactérias do complexo avium*;

- Controle de hemorragia;

- Na anemia associada a terapêutica medicamentosa, devemos ponderar a descontinuação/substituição/redução do fármaco, caso a caso, sempre ponderando os riscos/benefícios, ajustando doses e tratamentos à gravidade da anemia e aos potenciais riscos da alteração da terapêutica.

- Na anemia hemolítica autoimune, podemos ponderar o uso de imunoglobulina intravenosa (0,5g/kg a cada 4 semanas) e/ou prednisona (1mg/kg 2x/dia).

Devemos reservar as transfusões sanguíneas de concentrado eritrocitário irradiado, desleucocitado (10-15mL/Kg) para anemias graves, com repercussão clínica: hemoglobina <7mg/dl e/ou com sinais de compromisso cardiorrespiratório. O uso de transfusões está associado a uma diminuição da taxa de sobrevida dos doentes, ao aumento da carga viral no período pós-transfusional e a incidência aumentada de infecções como o *citomegalovírus* entre outras[31].

Em doentes com necessidade crónica de transfusões e sempre que os níveis endógenos de eritropoietina estejam abaixo de 500mU/ml podemos iniciar a sua suplementação (α -eritropoietina 50-200 iu/kg subcutâneo, 3x/semana), de forma a reduzir a necessidade de novas transfusões sanguíneas, adicionando suplemento de ferro oral (3-6 mg/kg/dia de ferro elementar) e ácido fólico (1 mg/dia)[13].

LEUCOPENIA E NEUTROPENIA

Definida como uma contagem de glóbulos brancos inferior a 3000 cél/ μ l[36], a leucopenia, enquanto entidade isolada associada ao VIH tem um significado clínico pouco relevante, sendo necessário estudarmos qual ou quais as linhas celulares deficitárias para podermos estabelecer uma linha de atuação.

De entre as possíveis alterações, tem particular importância a neutropenia, tanto a nível etiológico, visto que para haver leucopenia é quase obrigatória a existência de neutropenia, como a nível clínico.

Já a linfopenia ($<800 \text{ cél}/\mu\text{l}$)[11] não deve ser considerada uma entidade independente associada a infeção VIH, mas sim parte integrante desta doença, pois encontra-se intimamente ligada à progressão da infeção, devido a depleção de linfócitos CD4^+ causada pelo vírus, sendo a contagem de CD4^+ o principal marcador do estado imunológico do doente(anexo 1)[37].

Devido à elevada associação entre a depleção de células CD4^+ e a linfopenia, podemos em determinadas circunstâncias, utilizar o número total de linfócitos como substituto para a contagem de linfócitos CD4^+ [14].

NEUTROPENIA

Introdução e etiologia

Desde cedo reconhecida como uma das citopenias associadas ao VIH, a neutropenia ou granulocitopenia apresenta uma incidência e prevalência muito elevada em doentes nos estadios avançados da infeção, em doentes não tratados e em doentes medicados com fármacos mielossupressivos.

A neutropenia é definida como um número absoluto de neutrófilos abaixo de $1500 \text{ cél}/\mu\text{l}$, ou mais corretamente, uma contagem do número absoluto de neutrófilos no sangue periférico inferior a dois desvios padrão da média para a idade (Anexo 2)[38]. Pode ser classificada como ligeira (de $1000 \text{ cél}/\mu\text{l}$ a $1500 \text{ cél}/\mu\text{l}$), moderada (de $500 \text{ cél}/\mu\text{l}$ a $1000 \text{ cél}/\mu\text{l}$) e grave (menos de $500 \text{ cél}/\mu\text{l}$), sendo que valores abaixo de $1000 \text{ cél}/\mu\text{l}$ acarretam um risco aumentado de infeções[39] nomeadamente de coinfeções bacterianas.

Pode também, tal como outras citopenias associadas ao VIH apresentar-se como primeira manifestação da doença, razão pela qual devemos excluir o VIH sempre que encontramos uma neutropenia de novo, sem razão aparente[40].

Em termos etiológicos, a neutropenia tem, tal como a anemia, uma etiologia multifatorial e variada[33]. Apesar da coexistência de diversos fatores, são de especial relevância na etiologia da neutropenia associada ao VIH:

- A supressão da medula óssea causada pelo vírus, causa potencial de todas as citopenias associadas ao VIH e para a qual foram apresentadas diversas hipóteses que provavelmente se complementam, como a desregulação de citocinas e fatores de

crescimento, a hipocelularidade do estroma medular ou a infecção direta de precursores hematopoiéticos[40].

- As terapêuticas com fármacos mielossupressivos, quer antirretrovirais, como a zidovudina e outros inibidores nucleósidos da transcriptase reversa (INTR) cuja ação mielossupressiva é dose dependente, quer com outros fármacos comumente usados no tratamento de comorbilidades associadas ao VIH como ganciclovir, trimetoprim/sulfametoxazol (dose dependente), pentamidina ou dapsona[13].

Para além destes fatores, diversas infecções oportunistas virais e bacterianas são também potenciais causas de neutropenia tendo particular relevância neste contexto o *citomegalovírus* e as *micobactérias do complexo avium*.

Outros fatores como as deficiências nutricionais de vitamina B12, folatos e cobre, ou níveis reduzidos do fator estimulante de colónias de granulócitos (G-CSF) também podem ser observados em alguns destes doentes, sendo causas possíveis de neutropenia crónica.

Os linfomas não-Hodgkin associados ao VIH e outras neoplasias com potencial envolvimento medular também podem ser potenciais causadoras de pancitopenia.

Apesar de até um terço dos doentes infetados com o VIH possuírem anticorpos anti-neutrófilos em circulação, este achado não se correlaciona com o número absoluto de neutrófilos e, sendo assim, a auto imunidade não aparenta ser um fator importante no aparecimento de neutropenia associada ao VIH[40]

Apresentação Clínica e Tratamento

A neutropenia é comumente um achado fortuito no seguimento dos doentes com VIH, no entanto, devemos sempre suspeitar de neutropenia grave em casos de infeções bacterianas graves, persistentes ou muito frequentes.

Também o risco de infeções fúngicas invasivas com agentes como *candida albicans*, *aspergillus*, *cryptococcus neoformans*, *histoplasma capsulatum* ou *coccidioides immitis*, entre outros, está fortemente aumentado em casos de neutropenia grave[40]

Nos doentes com neutropenia os sinais clássicos de infeção estão normalmente diminuídos. Tal facto é responsável por apresentações clínicas atípicas em diversas patologias infecciosas, com uma dissociação entre a clínica e a gravidade das infeções de que são exemplo as pneumonias ou o não isolamento/controle local das infeções, o que leva ao aumento das infeções sistêmicas - bacteriemias e sépsis[39].

São comuns as infecções por flora saprófita, sendo por isso encontradas infecções nos locais colonizados por esta flora: cavidade oral, mucosas, pele, nomeadamente a gengivite, as úlceras mucosas, normalmente não supurativas, úlceras da mucosa intestinal com dores abdominais. A febre recorrente (neutropenia crónica) ou periódica (neutropenia ocasional) é também uma possível forma de apresentação.

A avaliação do doente é essencial pois é preciso destrinçar etiologicamente a neutropenia de forma a podermos eliminar ou restringir a causa:

- Em doentes com infecções VIH não tratadas ou não controladas devemos instituir terapêutica antirretrovírica combinada;

- O ajuste das doses ou a evicção das terapêuticas com fármacos potencialmente mielossupressivos deve ser sempre ponderado em termos de risco benefício para o doente;

- As coinfeções com potencial neutropénico devem ser agressivamente tratadas;

- Quaisquer deficiências nutricionais devem ser corrigidas;

Em neutropenias graves persistentes podemos instituir tratamento com o fator estimulador de colónias de granulócitos (G-CSF)[39]. A terapêutica com G-CSF é normalmente administrada na dose de 5µg/kg/dia, subcutânea (a dose inicial vai de 1 a 5µg/kg/dia, ajustado de 3 em 3 dias até um máximo de 10µg/kg/dia)[40] sendo depois a dose ajustada, caso a caso, tanto a nível das dosagens, como da frequência de administração (de diário até 1 vez por semana), tendo com o objetivo manter o número absoluto de neutrófilos acima de 1000 cél/µl[13][40].

Como efeitos secundários do G-CSF destacam-se as dores ósseas, disúria, reações no local da inoculação entre outras mais raras.

Em segunda linha podemos ainda utilizar o fator estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) com dosagens idênticas ao G-CSF[40].

O GM-CSF pode causar sintomas como fadiga, dores de cabeça, anorexia, dores musculares e ósseas. Raramente pode também exacerbar trombocitopenias e anemias concomitantes.

O tratamento tanto com o G-CSF, como com o GM-CSF foi associado a um aumento da replicação viral *in vitro*. Esta associação é mais marcada em relação ao GM-CSF[40]. Este facto justifica a limitação da sua utilização na neutropenia grave e a escolha do G-CSF como 1ª linha de medicação.

CONCLUSÃO

A necessidade premente de investimento na investigação nesta área acaba por ser a grande conclusão desta revisão. Durante a pesquisa para a realização deste trabalho, deparei-me vezes sem conta com a quase total ausência de informação sobre o VIH em idade pediátrica em geral e sobre muitas áreas do meu trabalho em particular.

Informação muitas vezes com mais de vinte anos, linhas de conduta desatualizadas, não revistas ou escrutinadas e extrapolação de informação da população adulta para a pediátrica são a regra, não a exceção.

Desta forma e sabendo que, graças à eficácia dos ARV, vivemos nos últimos anos uma mudança de paradigma nesta área, com a transformação da infeção pelo VIH de doença mortal em doença crónica, com grandes alterações no seu modo de transmissão e consequentemente nas populações afetadas, com uma grande diferenciação entre populações tratadas e não tratadas. Confrontamo-nos ainda com informação epidemiológica ausente ou dúbia, ausência de estudos etiológicos recentes, ausência de escrutínio sobre as opções terapêuticas, que regra geral, seguem as linhas de conduta e a evidência existentes para as doenças isoladas, não enquadradas no âmbito do VIH ou se enquadradas, com evidência apenas para a população adulta.

No entanto e apesar destas limitações podemos, a partir desta síntese tirar algumas ilações:

- A melhor gestão das alterações hematológicas associadas ao VIH passa pelo bom controlo da infeção. Desde a introdução dos ARV que todos os valores de incidência e prevalência destas têm diminuído, mesmo que de forma desigual.
- Para além do controlo do VIH, o controlo de infeções secundárias ou oportunistas, défices nutricionais e outras afeções associadas ao VIH é também vantajoso na prevenção das alterações hematológicas.
- O uso de terapêuticas dirigidas à etiologia é sempre preferível, ainda que muitas vezes difícil devido à etiologia multifatorial. Um estudo diagnóstico aturado e individualizado é essencial ao permitir o uso de terapêuticas mais eficazes.
- Na maior parte dos casos apenas devemos iniciar terapêutica de uma alteração hematológica quando esta tem ou apresenta um risco muito aumentado de repercussão clínica. Devemos tentar sempre minimizar o número de terapêuticas a que estas crianças estão sujeitas para minimizar riscos de efeitos adversos e interações medicamentosas.

AGRADECIMENTOS

No âmbito da realização deste trabalho foram inúmeras as pessoas que de forma direta ou indireta contribuíram para a sua execução. Para aqueles que não é possível aqui destacar e para aqueles que por lapso possa omitir, o meu mais sincero e sentido agradecimento.

À minha orientadora, Dr^a Filipa Prata gostaria de agradecer por todo o tempo perdido, pela paciência gasta, pela inteligência e conhecimentos emprestados, pela orientação dada, pela segurança e simpatia transmitidos.

À Unidade de Infeciologia do Serviço de Pediatria Médica do Departamento de Pediatria do Hospital de Santa Maria do Centro Hospitalar Lisboa Norte na pessoa da Professora. Dr^a Maria do Céu Machado, diretora do Departamento de Pediatria o meu agradecimento pela aceitação deste projeto.

À secretária da cadeira de Pediatria, Paula Belmonte a minha gratidão por toda a ajuda prestada muito para além do dever.

Aos meus amigos e familiares pelo apoio prestado e por desculparem as inúmeras ausências.

Dedico de forma especial este trabalho aos meus pais, a quem tudo devo e irmãs por toda a ajuda e amor.

Por fim este é e sempre será dedicado aos meus filhos, pelos quais tudo vale a pena e à minha mulher que em tudo me acompanha.

A Todos Muito Obrigado.

Nuno Guilherme Martins Mendes Raimundo (Maio de 2016)

BIBLIOGRAFIA

1. Calis, J., van Hensbroek, M., de Haan, R., Moons, P., Brabin, B., Bates, I. (2008) HIV-associated anaemia in children; a systematic review from a global perspective. *AIDS*:77-103.
2. Shet, A., Mehta, S., Rajagopalan, N., Dinakar, C., Ramesh, E., Samuel, N. M., Indumathi, C. K., Fawzi, W. W., Kurpad, A. V. (2009) Anemia and growth failure among HIV-infected children in India: a retrospective analysis. *BMC Pediatrics*. 9:37.
3. Shet, A., Bhavani, P. K., Kumarasamy, N., Arumugam, K., Poongulali, S., Elumalai, S., Swaminathan, S. (2015) Anemia, diet and therapeutic iron among children living with HIV: a prospective cohort study. *BMC Pediatrics*. 15:164.
4. Bunupuradah, T., Kariminia, A., Chan, K. C., Ramautarsing, R., Huy, B. V., Han, N., Nallusamy, R., Hansudewechakul, R., Saphonn, V., Sirisanthana, V., Choekphaibulkit, K., Kurniati, N., Kumarasamy, N., Yusoff, N. K., Razali, K., Fong, S. M., Sohn, A. H., Lumbiganon, P., Database, T. A. P. H. O. (2013) Incidence and predictors of severe anemia in Asian HIV-infected children using first-line antiretroviral therapy. *International Journal of Infectious Diseases*. 17(10):e806-10.
5. Enawgaw, B., Alem, M., Melku, M., Addis, Z., Terefe, B., Yitayew, G. (2015) Prevalence and associated risk factors of anemia among HIV infected children attending Gondar university hospital, Northwest Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Hematology*. 15:12.
6. Nyesigire Ruhinda, E., Bajunirwe, F., Kiwanuka, J. (2012) Anaemia in HIV-infected children: severity, types and effect on response to HAART. *BMC Pediatrics*. 12:170.
7. Kumar, P., Gupta, R. A., Chandra, J., Seth, A., Aneja, S., Dutta, A. K. (2012) Clinical course of children with HIV associated thrombocytopenia. *The Indian Journal of Pediatrics*. 79(9):1201-5.
8. Angurana, S. K., Angurana, R. S. (2014) Thrombocytopenia in Pediatric HIV/AIDS - Review Article. *JK Science*. 16(1).
9. Kibaru, E. G., Nduati, R., Wamalwa, D., Kariuki, N. (2015) Impact of highly active antiretroviral therapy on hematological indices among HIV-1 infected children at Kenyatta National Hospital-Kenya: retrospective study. *AIDS Research and Therapy*. 12:26.
10. Moreira-Silva, S. F., Zandonade, E., Frauches, D. O., Machado, E. A., Lopes, L. I., Duque, L. L., Querido, P. P., Miranda, A. E. (2013) Comorbidities in children and adolescents with AIDS acquired by HIV vertical transmission in Vitoria, Brazil. *PLoS One*. 8(12):e82027.
11. Mueller, B. U., Hematologic Problems 1998, in *Pediatric AIDS: The Challenge and Practice of HIV Infection in Infants, Children and Adolescents*, Lippincott Williams & Wilkins. 427-437.
12. Domachowske, J. B. (1996) Pediatric Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clinical Microbiology Reviews*. 9(4):448-468.
13. NYSDH (2003). HIV-Related Hematologic Manifestations in Pediatrics. [hivguidelines.org Clinical Guidelines](http://www.hivguidelines.org/ClinicalGuidelines/NewYorkStateDepartmentofHealthAIDSInstitute/). New York State Department of Health AIDS Institute; <http://www.hivguidelines.org/clinical-guidelines/infants-children/hiv-related-hematologic-manifestations-in-pediatrics/>.
14. Bhowmik, A., Banerjee, P. (2015) Hematological manifestation in HIV infected children. *Journal of the College of Physicians and Surgeons-Pakistan* 25(2):119-23.

15. Kruger, H. S., Balk, L. J., Viljoen, M., Meyers, T. M. (2013) Positive association between dietary iron intake and iron status in HIV-infected children in Johannesburg, South Africa. *Nutrition Research*. 33(1):50-58.
16. Ezeonwu, B. U., Ikefuna, A. N., Oguonu, T., Okafor, H. U. (2014) Prevalence of hematological abnormalities and malnutrition in HIV-infected under five children in Enugu. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 17(3):303-8.
17. Anyabolu, H. C., Adejuyigbe, E. A., Adeodu, O. O. (2014) Undernutrition and anaemia among HAART-naïve HIV infected children in Ile-Ife, Nigeria: a case-controlled, hospital based study. *The Pan African Medical Journal* 18:77.
18. Subbaraman, R., Chaguturu, S. K., Mayer, K. H., Flanigan, T. P., Kumarasamy, N. (2007) Adverse effects of highly active antiretroviral therapy in developing countries. *Clinical Infectious Diseases*. 45(8):1093-101.
19. Renner, L. A., Dicko, F., Koueta, F., Malateste, K., Gueye, R. D., Aka, E., Eboua, T. K., Azondekon, A., Okomo, U., Toure, P., Ekouevi, D., Leroy, V., Ie, D. E. A. W. A. P. C. (2013) Anaemia and zidovudine-containing antiretroviral therapy in paediatric antiretroviral programmes in the IeDEA Paediatric West African Database to evaluate AIDS. *Journal of the International AIDS Society*. 16:18024.
20. Verma, D., Acharya, A. S., Bachani, D., Seth, A., Hemal, A. (2014) Effect of ART on anemia in Children living with HIV attending tertiary care hospitals of New Delhi. *Indian Journal of Community Health*. 26(S2).
21. Aupibul, L., Puthanakit, T., Sirisanthana, T., Sirisanthana, V. (2008) Haematological changes after switching from stavudine to zidovudine in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine*. 9(5):317-21.
22. Ejeliogu, E., Oguche, S., Ebonyi, A., Okpe, S., Yiltok, E., Ige, O., Ochoga, M., Ugoagwu, P., Dady, C., Ogwuche, L., Agbaji, O., Okonkwo, P., Ochog, M. O. (2014) Zidovudine-Induced Anaemia in Human Immunodeficiency Virus Infected Children on Highly Active Anti-Retroviral Therapy in Jos, Nigeria. *Journal of Advances in Medical and Pharmaceutical Sciences*. 1:1-10.
23. Walsh, C. M., Nardi, M. A., Karpatkin, S. (1984) On the mechanism of thrombocytopenic purpura in sexually active homosexual men. *The New England Journal of Medicine*. 311(10):635-9.
24. Miguez-Burbano, M. J., Jackson, J., Jr., Hadrigan, S. (2005) Thrombocytopenia in HIV disease: clinical relevance, physiopathology and management. *Current Medicinal Chemistry - Cardiovascular & Hematological Agents*. 3(4):365-76.
25. Verma, S., Gupta, P. (2008) HIV infection masquerading as idiopathic thrombocytopenic purpura *The Indian Journal of Pediatrics*. 75(1):85-87.
26. Scully, M., Hunt, B. J., Benjamin, S., Liesner, R., Rose, P., Peyvandi, F., Cheung, B., Machin, S. J. (2012) Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *British Journal of Haematology* 158(3):323-35.
27. Neunert, C., Lim, W., Crowther, M., Cohen, A., Solberg, L., Jr., Crowther, M. A. (2011) The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 117(16):4190-207.
28. Littleton, N. (2007) Thrombocytopenia in HIV is challenging and difficult to treat. *CME: Your SA Journal of CPD*. 25(6):272-275.
29. Hart, D., Sayer, R., Miller, R., Edwards, S., Kelly, A., Baglin, T., Hunt, B., Benjamin, S., Patel, R., Machin, S., Scully, M. (2011) Human immunodeficiency virus associated thrombotic thrombocytopenic purpura--favourable outcome with

- plasma exchange and prompt initiation of highly active antiretroviral therapy. *British Journal of Haematology*. 153(4):515-9.
30. Friel, T. J., Scadden, D. T. (2016). Hematologic manifestations of HIV infection: Thrombocytopenia and coagulation abnormalities UpToDate; http://www.uptodate.com/contents/hematologic-manifestations-of-hiv-infection-thrombocytopenia-and-coagulation-abnormalities?source=search_result&search=Hematologic+manifestations+of+HIV+infection++Thrombocytopenia+a&selectedTitle=1%7E150.
 31. Volberding, P. A., Baker, K. R., Levine, A. M. (2003) Human Immunodeficiency Virus Hematology. *Hematology 2003*. American Society of Hematology.
 32. Sullivan, P. S., Hanson, D. L., Chu, S. Y., Jones, J. L., Ward, J. W. (1998) Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood*. 91(1):301-8.
 33. Northfelt, D. W. (1998). Hematologic Manifestations of HIV. *HIV InSite*. <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-00&doc=kb-04-01-09>.
 34. Opie, J. (2012) Haematological complications of HIV infection. *South African Medical Journal* 102(6):465-8.
 35. Friel, T. J., Scadden, D. T. (2015). Hematologic manifestations of HIV infection: Anemia. UpToDate; <http://www.uptodate.com/contents/hematologic-manifestations-of-hiv-infection-anemia>.
 36. Mehta, P. S., Hematologic Manifestations of HIV AIDS 2010, in *HIV Curriculum for the Health Professional*, Baylor International Pediatric AIDS Initiative, Baylor College of Medicine. 222-228.
 37. Succi, R. C. d. M., Machado, D. M., Gouvea, A. d. F. T. (2007) Aids na infância. *Pediatria Moderna*. 43 (2).
 38. Ribeiro, L., Costa, E., Cleto, E., Barbot, J. (2011) Uma visão da abordagem da neutropenia. *NASCER E CRESCER revista do hospital de crianças maria pia*. 20(4).
 39. Coates, T. D. (2015). Overview of neutropenia in children and adolescents. UpToDate; <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-neutropenia-in-children-and-adolescents>.
 40. Friel, T. J., Scadden, D. T. (2016). Hematologic manifestations of HIV infection: Neutropenia. UpToDate; <http://www.uptodate.com/contents/hematologic-manifestations-of-hiv-infection-neutropenia>.

ANEXOS

Anexo 1 – Classificação da Imunodeficiência associada ao VIH

Quadro 4 - Classificação da OMS para imunodeficiência associada ao HIV em lactentes e crianças				
Classificação da imunodeficiência	Valores de CD4 por idade			
	≤ 11 meses (%)	12-35 meses (%)	36-59 meses (%)	≥ 5 anos (cél./mm ³)
Não significativa	>35	>30	>25	>500
Leve	30-35	25-30	20-25	350-499
Avançada	25-30	20-25	15-20	200-349
Grave	<25	<20	<15	<200 ou <15%

In “Aids na infância”

Succi, R. C., Machado, D. M., Gouvea, A. F. (2007)

Pediatria Moderna Vol 43 Nº 2

Anexo 2 - Contagem normal de leucócitos

Idade	Leucócitos*		Neutrófilos*			Linfócitos*			Monócitos*		Eosinófilos*	
	Média	(-2DP,+2DP)	Média	(-2DP,+2DP)	%	Média	(-2DP,+2DP)	%	Média	%	Média	%
Nascimento	18.1	9.0 – 30.0	11.0	6.0 – 26.0	61	5.5	2.0 – 11.0	31	1.1	6	0.4	2
12 horas	22.8	13.0 – 38.0	15.5	6.0 – 28.0	68	5.5	2.0 – 11.0	24	1.2	5	0.5	2
24 horas	18.9	9.4 – 34.0	11.5	5.0 – 21.0	61	5.8	2.0 – 11.5	31	1.1	6	0.5	2
1 semana	12.2	5.0 – 21.0	5.5	1.5 – 10.0	45	5.0	2.0 – 17.0	41	1.1	9	0.5	4
2 semanas	11.4	5.0 – 20.0	4.5	1.0 – 9.5	40	5.5	2.0 – 17.0	48	1.0	9	0.4	3
1 mês	10.8	5.0 – 19.5	3.8	1.0 – 8.5	35	6.0	2.5 – 16.5	56	0.7	7	0.3	3
6 meses	11.9	6.0 – 17.5	3.8	1.0 – 8.5	32	7.3	4.0 – 13.5	61	0.6	5	0.3	3
1 ano	11.4	6.0 – 17.5	3.5	1.5 – 8.5	31	7.0	4.0 – 10.5	61	0.6	5	0.3	3
2 anos	10.6	6.0 – 17.0	3.5	1.5 – 8.5	33	6.3	3.0 – 9.5	59	0.5	5	0.3	3
4 anos	9.1	5.5 – 15.5	3.8	1.5 – 8.5	42	4.5	2.0 – 8.0	50	0.5	5	0.3	3
6 anos	8.5	5.0 – 14.5	4.3	1.5 – 8.0	51	3.5	1.5 – 7.0	42	0.4	5	0.2	3
8 anos	8.3	4.5 – 13.5	4.4	1.5 – 8.0	53	3.3	1.5 – 6.8	39	0.4	4	0.2	2
10 anos	8.1	4.5 – 13.5	4.4	1.5 – 8.5	54	3.1	1.5 – 6.5	38	0.4	4	0.2	2
16 anos	7.8	4.5 – 13.0	4.4	1.8 – 8.0	57	2.8	1.2 – 5.2	35	0.4	5	0.2	3
21 anos	7.4	4.5 – 11.0	4.4	1.8 – 7.7	59	2.5	1.0 – 4.8	34	0.3	4	0.2	3

* valores apresentados em $10^3/\mu\text{L}$, intervalos de confiança de 95% ou percentagem

*In “Uma visão da abordagem da neutropenia”
Ribeiro, L., Costa, E., Cleto, E., Barbot, J. (2011)
Nascer e Crescer, Vol XX, Nº 4*